

Espectro clínico, neuroimagen y respuesta terapéutica a síndromes neurológicos asociados a anti-GAD65

Clinical spectrum, neuroimaging and therapeutic response to neurological syndromes associated with anti-GAD65

Luis Felipe Hernández-Salomón^{1a}, Diana Mayela Sinaí Sánchez-Galván^{1b}, Penelope Galván-Heredia^{1c}, José Antonio Mejía-Chávez^{1d}, Salma Monserrat Solís-Luna^{1e}, Christian Emmanuelle Aguayo Jiménez^{1f}

Resumen

Los síndromes neurológicos asociados a anti-GAD65 incluyen encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, epilepsia resistente a fármacos, el espectro del síndrome de la persona rígida y síndromes de superposición. Su fisiopatología se vincula con disfunción GABAérgica e hiperexcitabilidad neuronal. En Latinoamérica, la evidencia es limitada; en una revisión regional, los casos asociados a anticuerpos anti-GAD representaron el 2.37 % de las encefalitis autoinmunes confirmadas por anticuerpos, lo que sugiere subregistro y caracterización clínica incompleta. El objetivo de este trabajo es describir las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen y la respuesta terapéutica en una serie de casos anti-GAD65, así como realizar una revisión de la literatura.

Se trata de una serie retrospectiva de cuatro pacientes de la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Torreón, Coahuila, México. Se analizaron variables clínicas, de imagen y tratamiento. El anticuerpo anti-GAD65 se determinó en suero mediante ELISA.

Se observaron fenotipos diversos con afectación de hipocampo, cerebelo y tronco encefálico. Se utilizaron inmunoglobulina intravenosa, corticosteroides y rituximab, con respuesta variable.

La heterogeneidad del espectro anti-GAD65 dificulta el diagnóstico oportuno y el manejo, aún no estandarizado. Se requieren estudios regionales más amplios para mejorar la caracterización y optimizar las estrategias terapéuticas.

Abstract

Neurological syndromes associated with anti-GAD65 antibodies include limbic encephalitis, cerebellar ataxia, drug-resistant epilepsy, stiff-person syndrome spectrum, and overlap syndromes. Their pathophysiology is linked to GABAergic dysfunction and neuronal hyperexcitability. In Latin America, evidence is limited; in a regional review, cases associated with anti-GAD antibodies represented 2.37% of antibody-confirmed autoimmune encephalitis, suggesting underreporting and incomplete clinical characterization. The objective of this study is to describe the clinical characteristics, neuroimaging findings, and therapeutic response in a series of anti-GAD65 cases, as well as to conduct a literature review.

This is a retrospective series of four patients from the High Specialty Medical Unit No. 71, Torreón, Coahuila, Mexico. Clinical, imaging, and treatment variables were analyzed. Anti-GAD65 antibodies were determined in serum using ELISA.

Diverse phenotypes were observed, with involvement of the hippocampus, cerebellum, and brainstem. Intravenous immunoglobulin, corticosteroids, and rituximab were used, with variable response.

The heterogeneity of the anti-GAD65 spectrum hinders timely diagnosis and management, which is still not standardized. Larger regional studies are needed to improve characterization and optimize therapeutic strategies.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Servicio de Neurología. Torreón, Coahuila, México

ORCID: 0009-0000-6746-5927^a, 0009-0008-6916-4202^b, 0009-0001-7270-3851^c, 0009-0000-1678-2666^d, 0009-0008-5241-1414^e, 0009-0000-4750-1628^f

Palabras clave

Ataxia Cerebelosa
Encefalitis Límbica
Síndrome de la Persona Rígida
Síndromes Paraneoplásicos
Anticuerpo Anti-GAD65

Keywords

Cerebellar Ataxia
Limbic Encephalitis
Stiff-Person Syndrome
Paraneoplastic Syndromes
Anti-GAD65 Antibody

Fecha de recibido: 20/08/2025

Fecha de aceptado: 25/02/2026

Comunicación con:

Luis Felipe Hernández Salomón

✉ lufe.her.sal@gmail.com

☎ 866 1368 187

Cómo citar este artículo: Hernández-Salomón LF, Sánchez-Galván DMS, Galván-Heredia P *et al.* Espectro clínico, neuroimagen y respuesta terapéutica a síndromes neurológicos asociados a anti-GAD65. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2026;64(4):e6817. doi: 10.5281/zenodo.19076356

Introducción

Las enfermedades neurológicas autoinmunes han cobrado relevancia en los últimos años gracias al descubrimiento de múltiples autoanticuerpos contra estructuras del sistema nervioso central. Entre ellos, los anticuerpos anti-GAD65 se asocian a una amplia variedad de síndromes, incluyendo encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, epilepsia resistente y síndrome de la persona rígida.¹ La enzima GAD participa en la síntesis de GABA, principal neurotransmisor inhibitor del sistema nervioso central; la presencia de anticuerpos anti-GAD reduce su producción, generando hiperexcitabilidad neuronal y favoreciendo la aparición de crisis epilépticas.² Otras manifestaciones neurológicas menos frecuentes, como el síndrome opsoclono-mioclono, el temblor palatino, la mielitis y la neuropatía autonómica, también pueden estar presentes.³

La incidencia de encefalitis autoinmune en los Estados Unidos aumentó de 0.4 a 1.2 casos por 100,000 personas-año entre 1995 y 2015.⁴ En América Latina, las encefalitis autoinmunes se asocian con mayor frecuencia a anticuerpos anti-NMDAR (93.14%), mientras que las relacionadas con anti-GAD65 representan una proporción menor (2.37%).⁵ Estos datos apoyan la pertinencia de describir fenotipos y respuesta terapéutica en nuestra región, donde es probable que exista subdiagnóstico y variabilidad en el acceso a pruebas inmunológicas.

Aunque los anticuerpos anti-GAD65 se conocen desde hace décadas, existen lagunas importantes sobre la frecuencia real de los distintos fenotipos, sus hallazgos de neuroimagen y, sobre todo, la respuesta al tratamiento inmunomodulador, particularmente en Latinoamérica y en México, donde la evidencia disponible se limita a reportes aislados.

La identificación temprana es relevante porque se trata de entidades potencialmente tratables; sin embargo, el diagnóstico suele retrasarse debido a su heterogeneidad clínica y a la falta de estandarización terapéutica.

Objetivo

Describir las características clínicas, los hallazgos de neuroimagen y la respuesta terapéutica en una serie de casos atendidos en nuestro centro, además de revisar los aspectos diagnósticos y terapéuticos reportados en la literatura.

Material y métodos

Diseño y tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, tipo serie de casos, complementado con una revisión estructurada de la literatura sobre síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD65. El estudio se desarrolló en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 71, Torreón, Coahuila, durante el periodo comprendido entre enero de 2023 y diciembre de 2024.

Selección de casos

Se incluyeron pacientes consecutivos atendidos en hospitalización con un síndrome neurológico compatible con el espectro asociado a anti-GAD65 y anticuerpos anti-GAD65 positivos en suero por ELISA, con títulos elevados según el criterio descrito más adelante. Los casos se identificaron mediante revisión de la base de datos del servicio y del expediente clínico. Se excluyeron expedientes sin información clínica mínima para reconstruir cronología, tratamiento y seguimiento, así como aquellos con una etiología alternativa plenamente explicativa sin evidencia de autoinmunidad.

Variables y fuentes de datos

Se recolectaron variables como edad, sexo y comorbilidades autoinmunes relevantes; fenotipo neurológico, forma de inicio y curso clínico; hallazgos en resonancia magnética (RM), electroencefalograma (EEG) y líquido cefalorraquídeo (LCR), cuando estuvieron disponibles; tratamiento inmunomodulador y sintomático, así como evolución clínica durante el seguimiento.

Para la revisión bibliográfica se planteó una pregunta tipo PICO enfocada en pacientes con trastornos neurológicos asociados a anti-GAD65, describiendo fenotipos, estrategias terapéuticas y desenlaces. Se realizó búsqueda en *PubMed*, *Wiley Online Library* y/o *Embase* con términos relacionados con "GAD65" y "neurological syndromes" (incluyendo "stiff-person", "autoimmune encephalitis/limbic encephalitis", "autoimmune epilepsy" y "cerebellar ataxia"); se incluyeron artículos en inglés o español.

Determinación de anti-GAD65

Los anticuerpos anti-GAD65 se determinaron en suero mediante ELISA, reportándose en UI/mL. Para fines del estudio, se definió como "título elevado con relevancia neu-

rológica" un punto de corte basado en literatura internacional (> 2000 UI/mL),⁵ con el objetivo de diferenciar títulos bajos observados en diabetes mellitus tipo 1 de títulos altos asociados a fenotipos neurológicos; todos los casos incluidos cumplieron dicho criterio.

Resultados

Caso 1

Se presenta un paciente hombre de 22 años, previamente sano, con inicio súbito de alteraciones conductuales (paranoia, agresividad, hipersexualidad y sensación de persecución), seguidas de crisis tónicas generalizadas. En la exploración destacó desorientación y alteraciones de memoria y funciones ejecutivas. El EEG mostró actividad lenta difusa de bajo voltaje (figura 1), y la resonancia magnética

cerebral reveló hiperintensidad en corteza insular, temporal izquierda y formación hipocampal bilateral (figura 2).

Al cumplir criterios de Graus para encefalitis autoinmune, se inició tratamiento con metilprednisolona, inmunoglobulina intravenosa y fármacos anticrisis. Posteriormente, se confirmó la presencia de anticuerpos anti-GAD65, estableciéndose el diagnóstico de encefalitis límbica autoinmune e iniciándose azatioprina como terapia inmunomoduladora.

Una semana después del alta, el paciente reingresó por síndrome anémico severo, por lo que fue valorado por el servicio de hematología, diagnosticándose leucemia mielocítica aguda M3. Ante la cercanía temporal entre ambos diagnósticos, se consideró la posibilidad de una asociación paraneoplásica o coexistencia temporal; se amplió el abordaje etiológico y se mantuvo seguimiento multidisciplinario. Tras iniciar tratamiento con tretinoína, presentó mejoría clínica significativa y recuperación funcional completa (Rankin 0).



Figura 1 EEG en montaje doble banana. Ritmo de fondo theta/delta de distribución generalizada y bajo voltaje

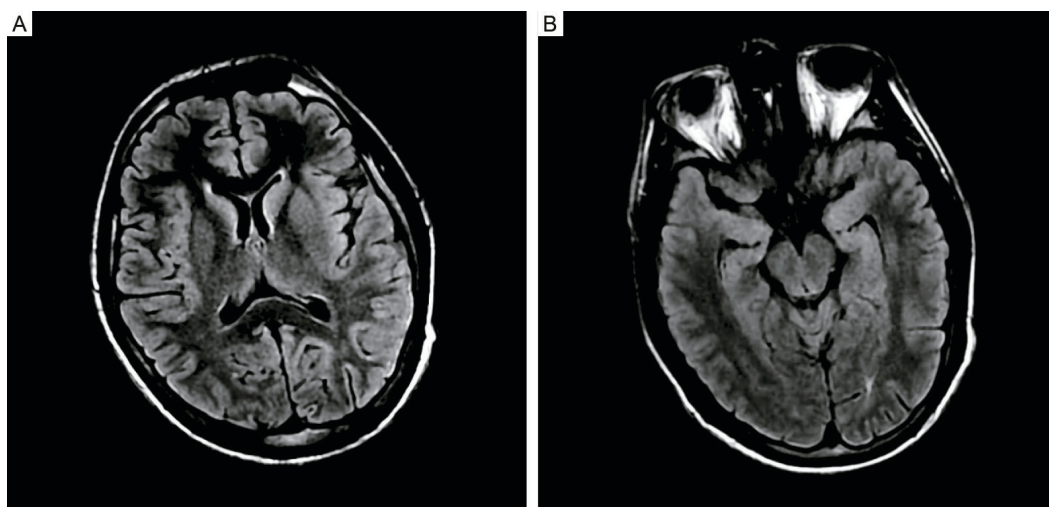


Figura 2A y B. A) RM axial en ponderación FLAIR. Se observa hiperintensidad en corteza insular y temporal izquierda. B) RM axial en ponderación FLAIR. Se observan regiones hipocámpicas hiperintensas

Caso 2

Paciente mujer de 46 años, sin antecedentes médicos conocidos. Inició su cuadro clínico de forma progresiva, presentando inicialmente vértigo y parestesias en la cara derecha, seguidas de parestesias en el brazo derecho. Posteriormente, desarrolló ataxia de la marcha y diplopía. Fue referida a nuestro centro con diagnóstico de rombencefalitis.

A la exploración física se encontró oftalmoparesia secundaria a paresia del VI nervio craneal izquierdo, nistagmo de características centrales, habla escandida y ataxia de miembros superiores e inferiores. Se realizó resonancia magnética, en la cual se observaron núcleos dentados hipointensos en secuencia FLAIR, así como disminución de la señal en secuencia SWAN (figura 3). Además, se realizó electronistagmografía, la cual reportó patología en la vía vestibulocerebelosa bilateral.

El análisis de LCR y las muestras séricas no evidenciaron un proceso inflamatorio. Sin embargo, los títulos séricos de anticuerpos anti-GAD65 fueron positivos. Se inició tratamiento con inmunoglobulina intravenosa (IgIV) a una dosis ponderal de 2 g/kg, tras lo cual fue egresada con tratamiento inmunomodulador con prednisona y azatioprina por vía oral, sin evidencia de mejoría clínica.

Ante la falta de respuesta al tratamiento inicial, se decidió iniciar terapia con rituximab, logrando estabilidad de los síntomas. Actualmente, la paciente mantiene una puntuación de 2 en la escala de Rankin, lo que limita sus actividades laborales, aunque conserva independencia funcional.

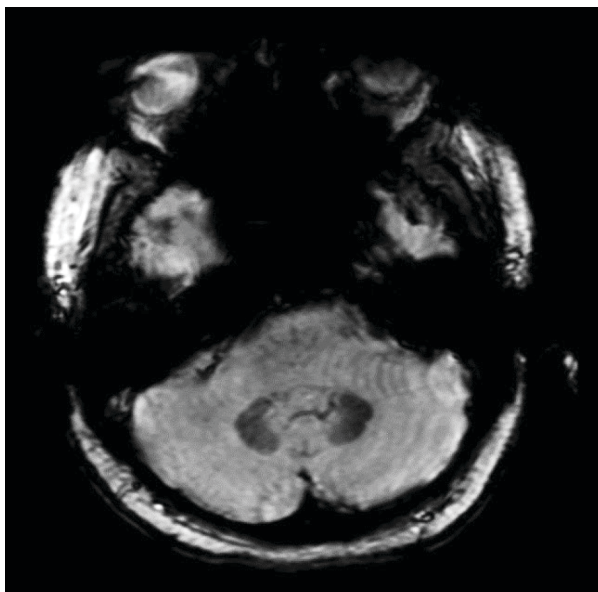


Figura 3 Se observan núcleos dentados del cerebelo con disminución de señal

Caso 3

Paciente hombre de 26 años, previamente sano, que inició con debilidad subaguda en extremidades, inicialmente tratado como síndrome de Guillain-Barré con inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Meses después presentó mioclonías, rigidez progresiva, diaforesis, taquicardia y encefalopatía, con pérdida del control de esfínteres, lo que motivó nueva hospitalización y un segundo ciclo de IgIV, con mejoría parcial.

En la reevaluación destacó hipertonía, debilidad en miembros inferiores, hiperreflexia generalizada, nistagmo central y vejiga neurógena. La resonancia magnética mostró mielopatía a nivel T3 y lesiones desmielinizantes en sustancia blanca profunda. Los estudios inmunológicos y de LCR fueron negativos, salvo anticuerpos anti-GAD65 en títulos elevados, concluyéndose un diagnóstico probable de encefalomielitis progresiva con rigidez y mioclonías (PERM), dentro del espectro del síndrome de la persona rígida.

El paciente respondió favorablemente a benzodiacepinas y se inició inmunoterapia con rituximab, suspendida por reacción alérgica leve. Posteriormente, continuó con terapia periódica con IgIV, mostrando buena tolerancia y evolución clínica favorable, manteniendo independencia funcional (Rankin 1).

Caso 4

Paciente mujer de 10 años, previamente sana, con inicio subagudo de alteraciones sensitivas hemisensoriales, diplopía por paresia del VI par craneal izquierdo, mareo y lateralización de la marcha. La resonancia magnética mostró una lesión hiperintensa en T2/FLAIR en el pedúnculo cerebeloso superior con extensión al tegmento pontino, sin captación de contraste ni restricción a la difusión.

Ocho meses después presentó un segundo episodio, caracterizado por ptosis y endotropía izquierdas secundarias a paresia del III par craneal, diplopía y vértigo, antecedido por infección respiratoria. La nueva RM evidenció lesión hiperintensa en el mesencéfalo basal con predominio en el pedúnculo izquierdo (figura 4). En ambos brotes recibió metilprednisolona intravenosa con remisión completa de los síntomas.

El LCR fue normal y los estudios de autoinmunidad resultaron negativos, salvo anticuerpos anti-GAD65 en títulos elevados, confirmando la sospecha de etiología autoinmune. Se inició manejo inmunomodulador con rituximab, bien tolerado, con evolución favorable y recuperación funcional completa (Rankin 0).

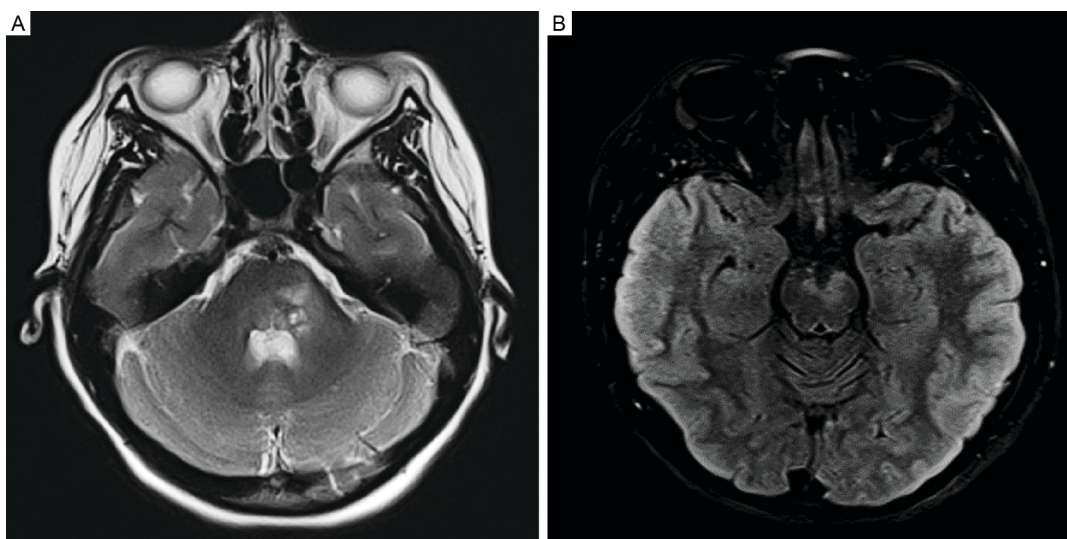


Figura 4 A y B. A) Demuestra aumento de intensidad en pedunculo cerebeloso superior izquierdo con extension a puente. B) Imagen hiperintensa que involucra ambos pedunculos mesencefalicos con mayor afectación del lado izquierdo

Discusión

Los síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD65 presentan un espectro clínico heterogéneo. Los fenotipos más frecuentes incluyen encefalitis límbica (EL) (31.6%), epilepsia (21.1%), ataxia cerebelosa (AC) (21.1%), espectro del síndrome de la persona rígida (SPR) (15.8%) y síndromes de superposición en menor proporción. Otras manifestaciones menos comunes incluyen diplopía, disfunción cognitiva y parkinsonismo. La edad de inicio varía según el fenotipo.⁶

La presentación clínica fue distinta en nuestros cuatro casos. El primero presentó un fenotipo de EL asociado con crisis epilépticas y respuesta favorable al tratamiento inmunosupresor. Además, destacó la aparición subsecuente de leucemia mieloide aguda como posible síndrome paraneoplásico, una asociación no descrita previamente en la literatura. El segundo caso presentó una variante de afectación cerebelosa caracterizada por ataxia, oftalmoparesia y

nistagmo de origen central, con afección de núcleos dentados en los estudios de neuroimagen, lo que refuerza el valor diagnóstico de la resonancia magnética en estos pacientes. El tercer caso correspondió a un fenotipo de encefalomiелitis progresiva con rigidez y mioclonías (PERM), una variante poco frecuente del SPR. Finalmente, el cuarto caso correspondió a una paciente pediátrica con encefalitis de curso recurrente, con recaídas temporoespaciales documentadas por resonancia magnética.

Encefalitis autoinmune

En las últimas dos décadas, las encefalitis autoinmunes (EA) han cobrado relevancia gracias al desarrollo de técnicas serológicas y moleculares que permiten identificar con mayor precisión los autoanticuerpos implicados. Su epidemiología varía según la región: en Estados Unidos, la incidencia aumentó de 0.4 a 1.2 casos por 100,000 personas-año entre 1995 y 2015.⁷ En América Latina, predomi-

Cuadro I Resumen de casos publicados de síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD65

Referencia	País	Sexo y edad	Características clínicas
Sharma <i>et al.</i> , 2012	Estados Unidos	Mujer, 22 años	Encefalitis límbica con convulsiones y síntomas psiquiátricos; RM con hiperintensidades temporales bilaterales; mejoría con IgIV y metilprednisolona
Gomez <i>et al.</i> , 2019	Estados Unidos	Mujer, 22 años	Ataxia cerebelosa aguda tras influenza A; RM con edema cerebeloso y posteriormente atrofia; respuesta parcial a IgIV; esteroides empleados
Ren <i>et al.</i> , 2021	China	Tres mujeres, 4, 6 y 16 años	Serie de tres casos de encefalitis (límbica/extralímbica); RM/EEG anormales; respuesta transitoria a inmunoterapia; peor evolución cuando hubo compromiso límbico
Qin <i>et al.</i> , 2025	China	Mujer, 44 años	PERM pos-timectomía en paciente con miastenia gravis; anticuerpos anti-GAD65 y anti-GlyR en suero y LCR; mejoría sostenida con esteroides, IgIV y tacrolimus

nan las EA asociadas a anticuerpos anti-NMDAR (93.14%), mientras que las relacionadas con anti-GAD65 representan solo el 2.37%, con discreto predominio femenino.⁴

El diagnóstico de EA asociada a anti-GAD65 es complejo debido a su variabilidad clínica. Las manifestaciones más frecuentes incluyen crisis epilépticas (97%), deterioro cognitivo (66%), síntomas psiquiátricos (28%), fiebre (14%) y cefalea (7%), además de manifestaciones menos frecuentes como mutismo, alteraciones autonómicas y alucinaciones visuales.⁸ La neuroimagen desempeña un papel fundamental, ya que pueden observarse hiperintensidades en secuencias T2/FLAIR en hipocampo y lóbulo temporal, las cuales pueden progresar a atrofia; asimismo, los estudios PET/TC pueden mostrar hipometabolismo temporal y, en algunos casos, alteraciones frontoparietales.⁹

Ataxia cerebelosa autoinmune

La ataxia cerebelosa autoinmune (ACA) constituye una causa significativa y potencialmente tratable de síndrome cerebeloso esporádico, aunque los estudios con grandes cohortes son limitados. Los subtipos más reportados incluyen degeneración cerebelosa paraneoplásica (30.7%), ataxia autoinmune primaria (37.8%), ACA asociada a encefalitis autoinmune (12.6%), ACA relacionada con anticuerpos anti-GAD (8.7%), síndrome de Miller Fisher (7.1%) y síndrome de opsoclono-mioclono (3.1%), con positividad serológica en el 67.7% de los casos.¹⁰

En la ACA asociada a anti-GAD65 se describen síntomas prodrómicos frecuentes como vértigo (81.8%) y diplopía (27.3%), con una latencia media de tres meses antes del inicio de la enfermedad; dichos síntomas suelen ser paroxísticos y transitorios, ocasionalmente acompañados de náuseas y vómitos. Una vez establecido el proceso autoinmune, el cuadro se vuelve crónico en el 54.4% de los pacientes. El LCR es normal en más del 64% de los casos y la resonancia magnética suele no mostrar alteraciones en más del 80%, siendo la atrofia cerebelosa el hallazgo más frecuente cuando existe alguna anomalía.¹¹

Espectro del síndrome de la persona rígida

Los trastornos del espectro del síndrome de la persona rígida (SPR) constituyen un grupo de enfermedades neuroinmunes poco frecuentes caracterizadas por rigidez muscular, principalmente en piernas y músculos paraespinales, así como por espasmos musculares episódicos y dolorosos, que pueden desencadenarse por estrés. Además, los pacientes pueden desarrollar fobias relacionadas con

tareas específicas, como caminar en lugares concurridos, cruzar calles o realizar actividades laborales.¹²

Actualmente se reconocen varias entidades dentro del espectro del SPR. En la práctica clínica, el fenotipo clásico es el más frecuente y representa aproximadamente el 70% de los casos, mientras que la variante SPR-plus se presenta en entre el 12 y 30% de los pacientes.¹³ Algunos autores incluyen al PERM dentro del espectro de SPR-plus. Hasta el 95% de los casos no presentan asociación paraneoplásica; sin embargo, se ha descrito relación con ciertos tipos de cáncer, como cáncer de mama, carcinoma de células pequeñas, linfoma y timoma.¹⁴

Síndromes de superposición

Los síndromes de superposición son hallazgos frecuentes durante el seguimiento clínico, y con el tiempo los pacientes pueden desarrollar combinaciones de SPR, ACA o EA. Se ha reportado su presencia en el 10%-20% de los casos de SPR, en el 14%-36% de los pacientes con ACA y en el 10%-25% de aquellos con EA y epilepsia. En casos menos frecuentes pueden observarse manifestaciones neurológicas atípicas, con afección de estructuras que habitualmente no se asocian con procesos autoinmunes, como el tronco encefálico y los núcleos basales. Esto puede dar lugar a trastornos oculomotores y síntomas extrapiramidales, ampliando el espectro clínico de la enfermedad.¹⁵

Asociaciones autoinmunes y paraneoplásicas

La presencia de anticuerpos anti-GAD se ha relacionado frecuentemente con otras enfermedades autoinmunes, siendo más común su asociación con diabetes mellitus tipo 1, tiroiditis, anemia perniciosa, enfermedad celíaca y vitiligo. Estos antecedentes son más prevalentes en pacientes con AC y EL, con una incidencia del 50%-70%. Por otro lado, la asociación paraneoplásica es menos frecuente, con una incidencia del 4%-6% en el SPR, principalmente relacionada con tumores sólidos como timomas y cáncer de mama. En el caso de AC y EL, la incidencia paraneoplásica es algo mayor (9%-26%), destacando el cáncer de pulmón de células no pequeñas y los tumores neuroendocrinos pancreáticos como los más comunes.³

Tratamiento y pronóstico

Actualmente no existe un consenso terapéutico para los síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD65, y las decisiones suelen depender de la experiencia

clínica. En la encefalitis autoinmune, el tratamiento de primera línea incluye inmunoglobulina intravenosa (IgIV), corticosteroides intravenosos o plasmaféresis, solos o en combinación.¹⁶ Los pacientes con crisis epilépticas suelen presentar respuesta parcial, mientras que aquellos sin epilepsia muestran mejores desenlaces, incluso en fases avanzadas.¹⁷ En casos refractarios se emplean rituximab o ciclofosfamida, aunque la persistencia de crisis epilépticas (80%) y deterioro cognitivo (69%) continúa siendo frecuente.¹⁸

En la ACA se recomienda el inicio temprano de inmunoterapia con el objetivo de frenar la progresión de la enfermedad. Las opciones terapéuticas incluyen corticosteroides, IgIV, azatioprina, micofenolato, plasmaféresis y rituximab, tanto como terapia de inducción como de mantenimiento, sin evidencia concluyente sobre superioridad entre ellas.¹⁹

En el espectro del SPR, el tratamiento se basa en dos pilares: la terapia GABAérgica y la inmunoterapia. Las benzodiacepinas constituyen la primera línea de tratamiento, con posibilidad de añadir levetiracetam o pregabalina; el baclofeno se considera una alternativa de segunda línea debido a su perfil de seguridad.²⁰ En casos refractarios se ha utilizado baclofeno intratecal, IgIV o plasmaféresis, con mejores resultados clínicos descritos para los dos últimos. El propofol puede emplearse como terapia puente en cuadros graves y refractarios, aunque su uso se limita al corto plazo.²¹

Perspectivas futuras

A partir de nuestros casos y de la literatura revisada, consideramos prioritario desarrollar registros multicéntricos que integren la cuantificación estandarizada de títulos anti-GAD65 en suero y LCR, así como su correlación con el fenotipo clínico, la actividad en neuroimagen y el pronóstico. Asimismo, resulta relevante establecer algoritmos de

cribado oncológico y autoinmune adaptados al riesgo según el fenotipo clínico, incluyendo neoplasias hematológicas cuando exista sospecha clínica. Finalmente, son necesarios estudios comparativos sobre estrategias terapéuticas—IgIV, corticosteroides, plasmaféresis, rituximab y terapias de mantenimiento—utilizando desenlaces funcionales homogéneos, especialmente en población pediátrica y en fenotipos con afección de tronco encefálico o PERM.

Conclusiones

Los síndromes neurológicos asociados a anticuerpos anti-GAD65 representan un espectro clínico heterogéneo, con manifestaciones que incluyen encefalitis límbica, ataxia cerebelosa, espectro del síndrome de la persona rígida y síndromes de superposición. La presencia de estos anticuerpos se asocia con disfunción en la neurotransmisión GABAérgica, lo que contribuye a la hiperexcitabilidad neuronal y a la variabilidad de las manifestaciones clínicas observadas.

El tratamiento continúa sin estar completamente estandarizado y varía según el fenotipo clínico. La inmunoterapia desempeña un papel central, con opciones que incluyen corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis y rituximab. En la ataxia cerebelosa y en el síndrome de la persona rígida, la terapia GABAérgica también resulta fundamental para el control sintomático. A pesar del tratamiento, muchos pacientes presentan una evolución clínica variable, lo que resalta la necesidad de estrategias diagnósticas tempranas y estudios multicéntricos que permitan optimizar el abordaje terapéutico y el pronóstico funcional.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

1. Muñoz-Lopetegi A, de Bruijn M, Boukhrissi S, et al. Neurologic syndromes related to anti-GAD65: Clinical and serologic response to treatment. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7(3):e701. doi: 10.1212/NXI.0000000000000696
2. Zhu F, Shan W, Lv R, et al. Clinical characteristics of GAD65-associated autoimmune encephalitis. *Acta Neurol Scand*. 2020;142(3):281-93. doi:10.1111/ane.13281
3. Dade M, Berzero G, Izquierdo C, et al. Neurological syndromes associated with anti-GAD antibodies. *Int J Mol Sci*. 2020;21(10):3574. doi:10.3390/ijms21103701
4. McKeon A, Tracy JA. GAD65 neurological autoimmunity. *Muscle Nerve*. 2017 Jul;56(1):15-27. doi: 10.1002/mus.25565
5. Vasconcelos GA, Barreira RM, Antoniello K, et al. Autoimmune encephalitis in Latin America: A critical review. *Front Neurol*. 2020;11:606350. doi: 10.3389/fneur.2020.606350
6. Moura J, Sambayeta F, Sousa AP, et al. Characterization of anti-GAD65-associated neurological syndromes: Clinical features and antibody titers. *NeuroSci*. 2024;5(2):201-8. doi:10.3390/neurosci5020015
7. Dubey D, Pittock SJ, Kelly CR, et al. Autoimmune encephalitis epidemiology and a comparison to infectious encephalitis. *Ann Neurol*. 2018;83(1):166-77. doi: 10.1002/ana.25131
8. Ding JB, Dongas J, Hu K, et al. Autoimmune limbic encephalitis: A review of clinicoradiological features and the challenges of diagnosis. *Cureus*. 2021;13(8):e17529. doi: 10.7759/cureus.17529
9. Hartung TJ, Bartels F, Kuchling J, et al. MRI findings in autoimmune encephalitis. *Rev Neurol (Paris)*. 2024;180(9):895-907. doi: 10.1016/j.neurol.2024.08.006
10. Liu M, Ren H, Zhu Y, et al. Autoimmune cerebellar ataxia: Etiol-

- ogy and clinical characteristics of a case series from China. *Cerebellum*. 2023;22(3):379-85. doi: 10.1007/s12311-022-01412-5
11. Muniz-Castrillo S, Vogrig A, Joubert B, et al. Transient neurological symptoms preceding cerebellar ataxia with glutamic acid decarboxylase antibodies. *Cerebellum*. 2020;19(5):715-21. doi: 10.1007/s12311-020-01159-x
 12. Dalakas MC. Stiff-person syndrome and related disorders: Diagnosis, mechanisms and therapies. *Nat Rev Neurol*. 2024;20(10):587-601. doi: 10.1038/s41582-024-01012-3
 13. Vlad B, Wang Y, Newsome SD, et al. Stiff person spectrum disorders: An update and outlook on clinical, pathophysiological and treatment perspectives. *Biomedicines*. 2023;11(9):2379. doi: 10.3390/biomedicines11092500
 14. Newsome SD, Johnson T. Stiff person syndrome spectrum disorders: More than meets the eye. *J Neuroimmunol*. 2022; 369:577915. doi: 10.1016/j.jneuroim.2022.577915
 15. Dimova P, Minkin K. Multisystem autoimmune and overlapping GAD65-antibody-associated neurological disorders with beneficial effect of epilepsy surgery and rituximab treatment: Case report. *Front Neurol*. 2021;12:756668. doi: 10.3389/fneur.2021.756668
 16. Vegda M, Mehndiratta M. GAD65-associated limbic encephalitis: Early diagnosis and course of disease treated with IV methylprednisolone. *Ann Indian Acad Neurol*. 2023;26(5):785-7. doi:10.4103/aian.aian_644_23
 17. Chengyu L, Weixiong S, Chao C, et al. Clinical features and immunotherapy outcomes of anti-glutamic acid decarboxylase 65 antibody-associated neurological disorders. *J Neuroimmunol*. 2020;345:577289. doi: 10.1016/j.jneuroim.2020.577289
 18. Joubert B, Belbezier A, Haesebaert J, et al. Long-term outcomes in temporal lobe epilepsy with glutamate decarboxylase antibodies. *J Neurol*. 2020;267(7):2083-9. doi: 10.1007/s00415-020-09807-2
 19. Mitoma H, Manto M, Hadjivassiliou M. et. al. Immune-mediated cerebellar ataxias: Clinical diagnosis and treatment based on immunological and physiological mechanisms. *J Mov Disord*. 2021;14(1):10-28. doi: 10.14802/jmd.20040
 20. Dalakas MC. Stiff-person syndrome and GAD antibody-spectrum disorders: GABAergic neuronal excitability, immunopathogenesis and update on antibody therapies. *Neurotherapeutics*. 2022;19(3):832-47. doi: 10.1007/s13311-022-01188-w
 21. Ortiz JF, Ghani MR, Morillo Cox A, et al. Stiff-person syndrome: A treatment update and new directions. *Cureus*. 2020; 12(12):e11995. doi: 10.7759/cureus.11995